U N I V E R S I T E D E P A R I S V I

FACULTE DE MEDECINE PITIE-SALPETRIERE

N° 1016

ANNEE 1 9 7 5

T H E S E

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplôme d'état)

par

M A C H A I N Patrick

Né le 31 MARS 1948 à MONTREUIL.

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE _____

INTERET DE LA RECHERCHE DES ANTICORPS ANTI A.D.N NATIF POUR LE TRAITEMENT DE LA POLYARTHRITE RHUMATOIDE PAR LA D-PENICILLAMINE

A PROPOS DE TROIS CAS DE LUPUS IATROGENE

P r é s i d e n t : Professeur Jean-Paul CAMUS

U N I V E R S I T E D E P A R I S V I

FACULTE DE MEDECINE PITIE-SALPETRIERE

ANNEE 1 9 7 5 N°

T H E S E

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

par

M A C H A I N Patrick

Né le 31 MARS 1948 à MONTREUIL.

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE _____

INTERET DE LA RECHERCHE DES ANTICORPS ANTI A.D.N NATIF POUR LE TRAITEMENT DE LA POLYARTHRITE RHUMATOIDE PAR LA D-PENICILLAMINE

A PROPOS DE TROIS CAS DE LUPUS IATROGENE

P r é s i d e n t : Professeur Jean-Paul C A M U S

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

INTERET DE LA RECHERCHE DES ANTICORPS ANTI A.D.N NATIF POUR LE TRAITEMENT DE LA POLYARTHRITE RHUMATOIDE PAR LA D-PENICILLAMINE

A propos de trois cas de lupus iatrogène

A m e s p a r e n t s,

à m a f a m i l l e,

à m e s a m i s.

A Monsieur le Professeur J-P CAMUS

en remerciements pour le sujet et la présidence de cette thèse

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548106_0051

A Monsieur le Docteur CROUZET

pour les précieux renseignements qu'il a bien voulu me fournir

P L A N

I - I N T R O D U C T I O N

II - O B S E R V A T I O N S

A/ Deux observations de lupus induit.

- Observation n° 1
- Observation n° 2

B/ Une observation de lupus révélé (?)

- Observation n° 3

C/ Commentaires

III - R E V U E D E L A L I T T E R A T U R E

A/ Les limites de la polyarthrite rhumatoïde et du lupus érythémateux disséminé

1° - Les éléments du diagnostic différentiel

2° - Les anticorps anti A.D.N natif

B/ Les lupus induits par les médicaments

1° - Aspect général

2° - Les anticorps anti A.D.N au cours des lupus induits.

IV - E T U D E P E R S O N N E L L E

A/ Matériel et méthodes

- Matériel
- Méthodes

B/ Résultats

- Anticorps antinucléaires (tableau I)
- Anticorps anti A.D.N natif (tableau I et II)

V - C O M M E N T A I R E S

VI - C O N C L U S I O N S

I - INTRODUCTION

Nous avons eu l'occasion au Centre de Rhumatologie de la Pitié d'observer deux cas de lupus induit par la D-Pénicillamine sur une série de cent cas de polyarthrite traités par ce médicament (CAMUS 1974) ainsi qu'un cas de lupus latent évoluant sous la forme d'une polyarthrite révélée par le même traitement.

Dans ces trois observations, les anticorps anti A.D.N natif ont été retrouvés par la méthode radio-immunologique.

A cette occasion, nous avons entrepris une recherche systématique des anticorps anti A.D.N natif au cours du traitement de la polyarthrite par la pénicillamine dans un double but, d'une part, une meilleure distinction entre polyarthrite rhumatoïde et lupus à forme articulaire, d'autre part, pour la surveillance des traitements de la polyarthrite par la pénicillamine et l'appréciation du risque d'induction de lupus par cette thérapeutique.

Nos trois observations et le résultat de notre recherche personnelle sont confrontés aux données de la littérature.

.../...

II - OBSERVATIONS

A/ Deux observations de lupus induit

- Observation n° 1 :

Madame Solange Bri..., 45 ans, sans antécédent pathologique personnel ou familial.

La polyarthrite débute en 1966 par une douleur de caractère inflammatoire de l'épaule droite, et reprend en 1967 par des arthrites métacarpo-phalangiennes et inter-phalangiennes proximales des deux mains puis des genoux.

Un traitement comportant aspirine, chloroquine et corticoïdes entraîne une amélioration passagère et un syndrome cushingoïde.

Fin 1968, poussée évolutive importante : genoux, épaules, coudes, poignets et mains sont atteints. L'examen viscéral est totalement négatif. Les examens biologiques montrent une vitesse de sédimentation à 42 mm à la première heure, une réaction de Waaler-Rose et un test au Latex négatifs. On ne retrouve pas de cellules LE.

Cette poussée s'améliore en augmentant les doses de corticoïdes puis la maladie reste quiescente sous aspirine, anti-inflammatoires non cortisoniques et infiltrations de corticoïdes, dans les genoux.

En février 1971, nouvelle poussée extensive atteignant les temporo-maxillaires et les hanches. Examen cutané et viscéral négatif. Examens biologiques : vitesse de sédi-

.../...

mentation 12 mm à la première heure ; globules rouges : 4 900 000 ; globules blancs : 7 100 ; polynucléaires neutrophiles : 65 p.100 ; éosinophiles : 5 p.100 - réaction de Waaler-Rose et du Latex négatives. Un traitement par la D-Pénicillamine est mis en route le 27 mars 1971, 750 mg par jour pendant trois semaines, puis 1 g par jour.

Examen biologique le 19 avril 1971 : vitesse de sédimentation 15 mm à la première heure, globules rouges : 4 300 000 ; globules blancs : 8 100 ; polynucléaires neutrophiles 75 p.100 ; éosinophiles 1 p.100 - Waaler-Rose et Latex négatifs ; anticorps antinucléaires : fluorescence homogène à 1/50 (méthode d'immunofluorescence sur coupes de foie).

En juillet 1971, toutes les douleurs articulaires ont disparu, l'examen viscéral est négatif. Cependant la maladie signale un érythème solaire prurigineux passager déjà observé en 1970 et 1969. Examens biologiques : vitesse de sédimentation : 8 mm à la première heure ; hémogramme : normal ; anticorps antinucléaires : 1/100 (même technique). La D-Pénicillamine est poursuivie seule à la dose de 1 g par jour puis 1,5 g par jour en raison d'une poussée passagère en septembre 1971.

En février 1972, poussée douloureuse suraiguë de caractère différent des précédents : les douleurs sont diffuses, essentiellement musculaires, touchant les bras, les avant-bras, les cuisses, les ceintures. Une augmentation de la D.Pénicillamine à 2 g par jour aggrave encore les myalgies qui deviennent permanentes (Mars 1972).

L'examen clinique ne montre aucune lésion viscérale ou cutanée. Examen biologique : vitesse de sédimentation 11mm

.../...

à la première heure, hémogramme normal. Electrophorèsedes protéines : 10 p.100 d'alpha -1-globulines, 10 p.100 d'alpha -2, 24 p.100 de gammaglobulines ; urée : 0,24 g/l ; Waaler-Rose et Latex négatifs. Nombreuses cellules LE à trois examens successifs. Anticorps antinucléaires positifs à 1/500 (même technique) avec image homogène, anti A.D.N à 47 p.100.

Le diagnotic de lupus induit par la D-Pénicillamine est alors porté et le traitement interrompu le 23 mars.

L'évolution est spectaculaire : les douleurs musculaires disparaissent complètement en dix jours. Les douleurs articulaires sont modérées. Elles cèdent à 100 mg d'indocid et 1 g d'aspirine par jour.

En juin 1972, sous ce traitement l'état clinique est satisfaisant. Pas de signes viscéraux. Biologie : vitesse de sédimentation 10 mm à la première heure ; hémogramme normal ; nombreuses cellules LE ; anticorps antinucléaires : 1/1000 homogène.

En septembre 1972 : résultats identiques.

En mars 1973 : état clinique satisfaisant avec possibilités de travail normales. Biologie : Waaler-Rose et Latex négatifs. Pas de cellule LE, anticorps antinucléaires positifs à 1/500.

En octobre 1973 : état clinique satisfaisant ; IF : 1/1000 Anticorps anti A.D.N : 14 p.100. (négatif).

Résumé : Polyarthrite rhumatoïde typique mais séro-négative, sans anomalie viscérale, traitée avec succès par la D-Pénicillamine. Au 11ème mois, poussée hyperalgique musculaire avec apparition d'une sérologie lupique très positive. Disparition rapide des signes cliniques à l'arrêt du traitement mais persistance des anomalies biologiques plus d'un an plus tard.

.../...

- Observation n° 2 :

Madame Jeanne Gen..., 53 ans, sans antécédents pathologiques personnels ou familiaux.

La polyarthrite débute en JUIN 1969, par des douleurs des épaules, des poignets et des genoux. En octobre 1969, vitesse de sédimentation : 20 mm à la première heure, réactions de Waaler-Rose : 1/128, pas de cellules LE. Un traitement par la chloroquine et l'ACTH est institué. En octobre 1970, la malade consulte l'un de nous qui note des arthrites des épaules, des coudes, des poignets, des métacarpophalangiennes et du rachis cervical. Examen clinique : aucune lésion viscérale. Pas de nodules rhumatoïdes. Examen oculaire : quelques dépôts cornéens qui font interrompre le traitement par la chloroquine.

En janvier 1971, grande poussée polyarticulaire. Examens biologiques : vitesse de sédimentation 25 mm à la première heure, hémogramme normal, Waaler-Rose : positif 1/1 024, pas de cellules LE, anticorps antinucléaires négatifs (immunofluorescence coupes de foie), anticorps anti-DNP (Latex) absents.

Le traitement par la D-Pénicillamine est commencé le 10 février 1971 à doses croissantes jusqu'à 1,25 g par jour à partir du 26 mai, avec 5 mg de Prednisone.

En novembre 1971, les douleurs articulaires ont disparu, hormis quelques arthralgies des doigts.

En janvier 1972, 11 mois après le début de ce traitement, apparition de symptômes nouveaux : rougeur et prurit des paupières et des joues, avec oedème léger, douleurs des mains, des épaules, des chevilles et des genoux. Biologie : vitesse de sédimentation 17 mm à la première heure, hémogramme normal. Pas de protéinurie, absence de cellules LE, anticorps antinucléaires

.../...

(immunofluorescence sur coupes de foie) réaction positive à 1/500 (aspect homogène) absence d'anticorps anti-DNP, Waaler-Rose négatif.

Le traitement par la D-Pénicillamine est poursuivi à la dose de 1 g par jour, la corticothérapie est arrêtée.

En avril 1972, l'éruption de la face a disparu, mais les douleurs articulaires augmentent et nécessitent la reprise de la corticothérapie (5 mg de Prednisone). Le traitement par la D-Pénicillamine est arrêté, en raison d'une leucopénie (3 500) et d'une thrombopénie (88 000). L'hémogramme redevient normal en 15 jours.

En décembre 1972, six mois après l'arrêt de la D-Pénicillamine et malgré la corticothérapie, importante récidive polyarticulaire sans signes viscéraux. Biologie : vitesse de sédimentation 43 mm à la première heure, hémogramme normal, Waaler-Rose 1/256, pas de cellules LE, pas d'anticorps anti-DNP.

On décide de reprendre le traitement par la D-Pénicillamine. Deux mois plus tard (Février 1973), l'amélioration clinique est évidente. Il n'y a aucun signe de lupus. L'examen du sang est normal, hormis la présence de cellules B de Heller et une positivité à 1/100 de la recherche d'anticorps antinucléaires en immunofluorescence.

En juillet 1973, l'état subjectif est bon, l'examen général négatif. La biologie montre une vitesse de sédimentation à 7 mm à la première heure, un hémogramme normal, une réaction de Waaler-Rose à 1/128, des anticorps antinucléaires encore positifs à 1/50 en immunofluorescence.

.../...

En septembre, l'immunofluorescence, de type homogène est positive à 1/1000. Les anticorps anti-DNP sont absents, anti-DNA 25/100. En octobre, apparaissent des taches érythémateuses non infiltrées avec amincissement épidermique à la face antérieure du thorax (Dr Noble).

La sédimentation globulaire est alors à 15 mm à la première heure, le chiffre de globules blancs à 4 500. La biopsie d'un élément cutané montre des éléments en faveur d'une "éruption lupiforme", d'autres en faveur d'une toxidermie (Dr LESSANA-LEIBOWITCH).

La malade poursuit son traitement jusqu'en février 1974 où apparaît une éruption cliniquement caractéristique du lupus et histologiquement semblable à la précédente. A cette date les anticorps antinucléaires donnent une fluorescence homogène à 1/1000, les anticorps anti-DNP sont absents, mais les anticorps anti-ADN présents au taux de 26/100.

Le traitement est interrompu, l'éruption disparaît en quelques semaines.

En juillet 1974, anticorps anti-ADN 10/100.

Résumé : Polyarthrite rhumatoïde typique séro-positive, sans anomalie viscérale, traitée par la D-Pénicillamine avec un bon résultat clinique et biologique pendant dix moix. Au onzième mois, apparition d'une éruption du visage et d'une forte augmentation des anticorps antinucléaires ; l'éruption disparait malgré la poursuite du traitement. L'arrêt ultérieur de la D-Pénicillamine est suivi d'une rechute articulaire, la reprise du traitement s'effectue au début sans incident et les anticorps antinucléaires continuent à diminuer. Au dixième mois, une éruption compatible avec le diagnotic de lupus réapparaît,

.../...

précédée d'une ascension du taux des anticorps antinucléaires, et apparition d'anticorps anti-ADN puis une éruption caractéristique survient.

B/ Une observation de lupus "révélé" (?)

- Observation n° 3 :

Madame Marie France Cha ..., 31 ans, sans antécédent pathologique personnel, mère de trois enfants.

La polyarthrite débute en juin 1971 par des douleurs du poignet droit puis se développe une oligo-arthrite avec atteinte du poignet gauche, de la métacarpo-phalangienne de l'index droit, des métatarso-phalangiennes moyennes des deux côtés et calcanéite droite.

Le traitement associant aspirine, infiltrations puis hydroxy-chloroquine jugule insuffisamment l'évolutivité. De nouvelles poussées surviennent et en avril 1973, une poussée très inflammatoire amène à l'administration de Prednisone à des doses oscillant de 10 à 20 mg par jour. La malade est hospitalisée en septembre 1973, les atteintes articulaires restent importantes, il n'existe aucun signe viscéral décelable. Les examens biologiques montrent : vitesse de sédimentation à 25 mm à la première heure, Latex positif au 1/1280 et Waaler-Rose au 1/125, rosettes rhumatoïdes positives, pas de cellules LE. La fonction rénale est normale, pas de protéinurie et créatininémie à 7 mg/l.

Un dosage des FAN par immunofluorescence montre une positivité homogène au 1/1000.

Le 28 septembre 1973, le traitement par la D-Pénicillamine est alors entrepris progressivement à la dose de 900 mg

.../...

par jour, en un mois complété par l'aspirine et l'indométacine à la dose de 50 mg par jour. L'amélioration des signes articulaires n'apparaîtra qu'en avril 1974, le coefficient articulaire est à 86, la vitesse de sédimentation est normalisée à 9 mm à la première heure, la sérologie restant positive : mais une recherche d'anticorps anti-ADN par la méthode radio-immunologique est positive à 67 p.100.

Le 10 mars 1974, l'apparition d'une protéinurie à 2-3 mg par minute entraîne l'hospitalisation à la clinique néphrologique de l'hôpital NECKER du professeur HAMBURGER pour préciser la nature et l'importance de l'atteinte rénale. La D-Pénicillamine est arrêtée et un bilan rénal est entrepris. La vitesse de sédimentation est à 50 mm à la première heure, le test au Latex est positif au 1/2500, le Waaler-Rose est positif au 1/128, les FAN donnent une positivité homogène au 1/1000.

Il n'existe aucun autre signe d'atteinte viscérale ou cutanée ; sur le plan biologique, il n'y a pas de syndrome néphrotique, pas d'hématurie microscopique significative ; la fonction rénale est normale, urée sanguine à 25 cg/L et créatininémie à 8 mg/l avec des clearances respectives de 70 ml/mm et 124 ml/mm. La bioptie rénale révèle : aspect de glomérulite extra-membraneuse diffuse et pure sans dépôt d'immunoglobuline sinon de fins dépôts d'IgG et de béta 1 C sur les dépôts extra-membraneux.

Différents examens immunologiques vont apporter des renseignements sur la nature des phénomènes : les FAN (immunofluorescence) donnent une positivité homogène au 1/1000, les anticorps anti-ADN natif (radio-immunologie) sont présents à un taux de 31/100 ; ces anticorps sont alors dosés dans des

.../...

sérums anciens conservés par congélation. Cette étude rétrospective donne les résultats suivants : les anticorps anti-ADN sont présents à un taux de 31/100 en octobre 1973, c'est-à-dire tout au début du traitement par la D-Pénicillamine.

En quinze jours, la protéinurie disparaît. La malade sort avec un traitement associant indométacine, hydroxychloroquine et aspirine, la vitesse de sédimentation est à 59 mm à la première heure et la recherche d'anticorps anti-ADN reste faiblement positive (24/100 le 2 juillet 1974).

La malade est revue en septembre 1974, l'amélioration clinique est nette. Le bilan articulaire étant à 50. La biologie donne les résultats suivants : la vitesse de sédimentation est à 24 mm à la première heure, il n'y a pas d'albuminurie, le Latex et le Waaler-Rose sont positifs, enfin les FAN sont présents au 1/1000 avec fluorescence homogène et les anti-corps anti-ADN sont présents à 22/100.

Résumé : Femme de 31 ans atteinte d'une polyarthrite comportant sept critères de l'A.R.A. séro-positive, avec des FAN présents au taux de 1/1000 avec aspect homogène, traitée avec un résultat incomplet par la D-Pénicillamine. Au septième mois, apparition d'une protéinurie correspondant à une glomérulite extra-membraneuse. Les FAN reste inchangés, mais des anti-corps anti-ADN ont été retrouvés au taux de 67/100 quelques semaines avant, puis à 31/100 au moment de l'apparition de la protéinurie. L'étude rétrospective du sérum congelé permet de retrouver un taux d'anticorps anti-ADN de 31/100 à la date du début du traitement. La protéinurie disparaît rapidement à l'arrêt de la pénicillamine remplacée par de l'hydroxychloroquine. Quatre mois plus tard, la recherche d'anticorps anti-ADN est à un taux limite, l'immunofluorescence restant inchangée.

.../...

C/ Commentaires :

Les observations 1 et 2 correspondent à la description de lupus iatrogènes. On retrouve en particulier la disparition rapide des symptômes après l'arrêt du traitement responsable, l'apparition ou l'augmentation nette des anomalies immunologiques au moment de l'apparition des signes cliniques, la disparition des anticorps anti-ADN natif à l'arrêt du traitement. La persistance prolongée des FAN a déjà été signalée (DORFMAN 1972).

L'observation 3 est d'un classement beaucoup plus difficile.

La responsabilité de la pénicillamine ne semble pas faire de doute puisque l'atteinte rénale a cédé rapidement à l'arrêt du traitement et que les anticorps anti-ADN ont augmenté au cours du traitement.

S'agit-il d'un lupus induit ou d'un lupus révélé par la pénicillamine ? L'aspect histologique du parenchyme rénal est compatible avec une atteinte lupique, mais on sait que les atteintes du rein dûes à la pénicillamine donnent des aspects assez proches (BOUDIN 1965, HAYSLETT 1968).

Les arguments les plus solides pour soutenir qu'il s'agissait d'un authentique lupus aggravé ou "révélé" par la pénicillamine sont la forte positivité de l'immunofluorescence et la présence d'anticorps anti-ADN à des taux élevés dès le début du traitement.

Ces aspects nosologiques de certaines polyarthrites seront envisagés en détail plus loin.

.../...

III - REVUE DE LA LITTERATURE

A/ Les limites de la polyarthrite rhumatoïde et du lupus érythémateux disséminé.

L'existence de manifestations articulaires d'allure rhumatoïde sans aucune anomalie cutanée ou viscérale, au cours d'authentique lupus érythémateux, est connue. De même que l'existence d'anomalies biologiques de type lupique au cours de la polyarthrite rhumatoïde. Ces problèmes nosologiques ont fait l'objet d'une revue récente de LABROUSSE (1969).

1° - Les éléments classiques du diagnotic différentiel sont :

* La recherche de signes cliniques

D'atteinte viscérale (rénale en particulier) et cutanée, présents ils affirment le lupus, mais absents ils ne l'éliminent pas, de plus ils peuvent apparaître de manière secondaire ou tardive ; une polyarthrite peut donc être "inclassable" pendant un certain temps avant qu'on puisse affirmer sa nature lupique.

* La recherche de signes biologiques

- la leucopénie, l'élévation des gamma globulines sont à la fois trop peu constantes et trop peu spécifiques pour permettre une distinction certaine.
- le dosage du complément est en principe normal dans la polyarthrite et abaissé dans le lupus en poussée, il peut cependant augmenter dans les polyarthrites "malignes" et être normal dans les lupus peu évolutifs (PELTIER 1970).

.../...

- les cellules LE sont retrouvées dans la polyarthrite rhumatoïde avec des fréquences très variables suivant les séries : 0 à 84/100 selon PELTIER (1970) ; KAHN (1967) dans une étude portant sur 1037 polyarthrites rhumatoïdes séropositives de l'adulte, retrouve des cellules de Hargraves dans 6,1 °/₀ des cas et des cellules B de Heller dans 6,5 °/₀ descas, dans le lupus les cellules LE sont présentes dans 75 à 80 °/₀ des cas pour PELTIER (1970) et quasi constantes au cours des poussées.
- les anticorps antinucléaires décelés par immunofluorescence (HAMARD). Ils sont retrouvés dans 25/100 pour KAHN (1967) et dans 30/100 pour PELTIER (1969) des polyarthrites rhumatoïdes, les titres sont en général faibles. KAHN (1967) fait remarquer que toutes les polyarthrites qui ont des cellules LE ont du facteur antinucléaire et parfois à des taux élevés.

  Au cours du lupus les FAN sont quasi constants et la fluorescence le plus souvent homogène.

  Une fluorescence homogène et supérieure ou égale au 1/1000 est rare en dehors du LED et constitue par conséquent un bon argument en faveur de ce diagnostic (CANNAT 1973) ; le titre est élevé au cours des poussées et peut s'abaisser au cours des rémissions (CANNAT et SELIGNAN 1965).

Au total, en l'absence de signe viscéral ou cutané de lupus, s'il existe des cellules LE et des anticorps antinucléaires, la différence entre lupus et polyarthrite peut être difficile.

.../...

2° - Les anticorps anti-ADN natif

Par contre, la recherche des anticorps anti-ADN permet le plus souvent la distinction.

De nombreuses techniques de recherche de ces anticorps ont été décrites.

La plus classique est la réaction d'agglutination utilisant des particules inertes.

KAHN et collaborateurs (1973) ont décrit une méthode utilisant l'immunofluorescence avec pour substrat des fibres d'ADN hautement polymérisées étalées sur lame.

Récemment, la méthode radio-immunologique de FARR (WOLD et collab. 1968) a fait faire un progrès considérable à la recherche des anticorps anti-ADN,: dans cette méthode ont fait réagir le sérum du malade sur une solution d'ADN marqué par un isotope radio-actif ; les complexes ADN - anticorps anti-ADN sont ensuite précipités par le sulfate d'amonium selon la méthode de FARR ; la comparaison de la radioactivité du précipité et du surnageant permet de calculer le pourcentage de fixation de l'ADN marqué, donc de quantifier cette réaction.

Nous énumérons les travaux d'auteurs ayant utilisé cette méthode : CARR (1969) retrouve des anticorps anti-ADN dans 33 cas des 37 lupus étudiés, soit un pourcentage de 88 %, inversement une seule polyarthrite sur 10 possède des anticorps anti-ADN.

PINCUS (1969) sur une étude de 44 cas de lupus, retrouve des anticorps anti-ADN dans 33 cas (75 %).

WOLD (1969) par contre, en retrouve dans trois cas de PR sur 20 cas étudiés. HUGHES en 1971, retrouve dans tous les cas des anticorps anti-ADN dans un lot comprenant de nombreux

.../...

cas de lupus actif (le chiffre exact n'est pas précisé) ; mais dans un lot comprenant à la fois lupus actifs et inactifs, la fréquence retombe à 83 °/₀ ; par contre sur 20 PR aucune ne possède d'anticorps anti-ADN, enfin dans un lot de 18 polyarthrites juvéniles, 2 possèdent des anticorps anti-ADN. Mais dans une étude ultérieure de 1974, ces deux polyarthrites seront reconnues comme d'authentiques lupus ; dans cette seconde étude, sur 38 cas étudiés, 2 seulement n'ont pas d'anticorps anti-ADN (94 °/₀ de positivité) mais les dosages sont effectués alors que ces deux cas sont en rémission.

HAHN en 1973, en utilisant la méthode radio-immunologique met en évidence des anticorps anti-ADN dans 19 cas de lupus sur 34 étudiés (56 °/₀).

KREDICH (1973) trouve des anticorps anti-ADN dans la majorité des lupus mais jamais dans les PR.

Dans un lot de 62 polyarthrites, ROCHMIS (1974) retrouve trois fois des anticorps anti-ADN (4 °/₀), mais l'auteur fait des réserves sur la nature rhumatoïde de ces polyarthrites.

HASSELBACHER en 1974, pense qu'on peut retrouver aussi bien dans les polyarthrites que dans les lupus des anti-ADN, mais pour lui la différence est surtout quantitative, les anticorps anti-ADN étant présents dans les polyarthrites mais à des taux inférieurs.

PELTIER (1974) retrouve 48 positivités sur 60 lupus (80 °/₀) ; dans des polyarthrites ayant des FAN, le test est positif 11 fois sur 15, mais ne l'est jamais sur 16 polyarthrites n'ayant pas de FAN.

.../...

Au total, la fréquence des anticorps anti-A.D.N au cours du lupus érythémateux, selon les publications, varie entre 56 °/₀ et 94 °/₀ des cas, elle doit se situer en réalité autour de 80 °/₀, les négativités s'observant au cours de lupus peu évolutifs.

Dans la polyarthrite, la présence d'anticorps anti-A.D.N paraît tout-à-fait exceptionnelle et plusieurs auteurs insistent sur les particularités cliniques ou évolutives de ces observations.

On peut donc considérer que la présence d'anticorps anti-A.D.N est presque spécifique du lupus et doit fortement faire douter de la nature rhumatoïde d'une polyarthrite.

B/ Les lupus induits par les médicaments

1° - Aspect général

DORFMAN, KAHN et SEZE (1972) ont fait récemment le point de cette question. Il est bien établi maintenant qu'un certain nombre de médicaments dont la pénicillamine (BOUDIN 1965 - CAILLE 1971 - CROUZET 1974) peuvent entraîner des syndromes lupiques : les principaux sont : l'hydralazine, la procaïnamide, l'isoniazide et les anti-convulsivants.

L'évolution est le plus souvent marquée par la disparition des signes cliniques et de façon moins constante des anomalies biologiques à l'arrêt du traitement responsable.

Différentes publications concernent la recherche systématique d'anticorps antinucléaires au cours des traitements les plus souvent incriminés.

.../...

Avec la procaïnamide, DUBOIS en 1969 les observe dans 65 °/₀ des cas. Avec l'hydralazine, CONDEMI en 1967 les observe dans 50 °/₀ des cas et CANNAT (1970) les retrouve dans 20 °/₀ des traitements par l'isoniazide.

Au cours du traitement de la polyarthrite par la pénicillamine, le facteur antinucléaire apparaît ou son titre augmente dans environ la moitié des cas (CROUZET 1974).

2° - Les anticorps anti-A.D.N au cours des lupus induits

Les anticorps anti-A.D.N sont signalés moins fréquemment dans les lupus induits que dans les lupus spontanés. Mentionnons cependant HAHN qui en 1971 et en 1972 les retrouve par la méthode radio-immunologique dans des lupus induits par l'hydralazine ; de même PELTIER (1974) les retrouve dans 5 cas sur 12 lupus induits et WINFIELD et DAVIS (1974) dans les lupus induits par la procaïnamide dans 13 cas sur 18.

Par contre, HUGHES (1974) n'en observe dans aucun des 11 cas étudiés. Avec d'autres méthodes, des anticorps anti-A.D.N ont été également retrouvés : par KAHN en 1973 en utilisant la méthode d'immunofluorescence sur fibres d'A.D.N polymérisées dans 19 cas sur 20.

Des études systématiques au cours des traitements inducteurs ont été pratiquées : DUBOIS retrouve des anticorps anti-A.D.N dans 36 °/₀des 22 cas de sujets asymptomatiques traités par la procaïnamide en utilisant la méthode de FRIOU sur spot d'A.D.N proche de celle de KAHN ; par contre WINFIELD et DAVIS (1974) n'en retrouve que chez un sujet asymptomatique sur 27 traités par la procaïnamide.

.../...

IV - ETUDE PERSONNELLE

A/ Matériel et méthodes

- Matériel :

Notre étude porte sur 35 observations de polyarthrites traitées par la D-Pénicillamine parmi lesquelles il y a 34 femmes et 1 homme.

Il s'agit dans 27 cas de polyarthrites "classiques" et dans 8 cas de polyarthrites "typiques" (selon les critères de l'A.R.A.)

La sérologie rhumatoïde est positive dans 28 cas.

L'âge moyen est de 55 ans avec des chiffres extrêmes de 37 ans et 72 ans. Les traitements de la D-Pénicillamine ont été administrés à des doses de 12 à 30 mg/Kg par jour, la durée moyenne étant de 18 mois avec des chiffres extrêmes de 3 mois et 57 mois.

- Méthodes :

Pour faire cette étude comparative, nous avons utilisé deux méthodes :

1°/ la recherche des anticorps antinucléaires par immunofluorescence indirecte sur coupes de foie (IF) selon la méthode de HAMARD et SELIGNAN (1964) ;

2°/ le dosage des anticorps anti-A.D.N (J.F. BACH et C.FOURNIER clinique néphrologique de l'Hôpital NECKER) ; le résultat est corrigé en fonction de ceux des témoins et la limite supérieure de la normale des polyarthrites rhumatoïdes se situe à environ 25 °/₀.

.../...

B/ Résultats

- ANTICORPS ANTINUCLEAIRES (TABLEAU I) :

25 malades ont eu des dosages avant et pendant traitement.

Parmi les 15 malades qui n'avaient pas d'anticorps antinucléaires en début de traitement, les résultats restent négatifs 5 fois en cours de traitement et 10 fois ils se positivent dont 2 à des taux de 1/500. Parmi les 10 malades ayant des anticorps antinucléaires avant le début du traitement, 3 seulement ont des taux plus élevés en cours de traitement, 2 ont des taux qui sont en baisse et 5 n'ont plus d'anticorps antinucléaires.

Au total, 13 malades sur 25 au départ voient au cours du traitement :

- soit apparaître des anticorps antinucléaires,
- soit augmenter le taux de ceux-ci et ce d'au moins deux dilutions ce qui représente une fréquence de 52 °/₀.

- ANTICORPS ANTI-A.D.N. NATIF (TABLEAU I et II) :

Parmi les 35 cas étudiés, 14 seulement ont eu des dosages à la fois avant et pendant le traitement. Tous sont négatifs sauf dans l'observation n° 34 où ils se positivent et à des taux très élevés (66 °/₀).

Nous résumons ici cette observation :

- Madame Bre ..., 69 ans, sans antécédent pathologique particulier.

La polyarthrite débute en automne 1970 par un gonflement douloureux du dos du carpe et des 2e et 3e métacarpophalangiennes des deux mains, traitée avec succès par des infiltrations. A cette époque, la malade sera traitée pendant sept mois pour une atteinte tuberculeuse du sommet droit par une triple association de rimifon, streptomycine et P.A.S.

.../...

En juillet 1972, une nouvelle poussée inflammatoire survient, touchant les mêmes régions que lors de l'atteinte initiale. La malade est hospitalisée. La vitesse de sédimentation est à 55 mm à la première heure et la sérologie rhumatoïde négative. Un traitement par la prednisone à la dose initiale de 25 mg par jour, rapidement dégressive, est institué.

La malade est revue en janvier 1973 au cours d'une nouvelle poussée inflammatoire. La vitesse de sédimentation est à 48 mm à la première heure ; il n'existe pas d'autre anomalie biologique. Le traitement par la D-Pénicillamine est entrepris à la dose de 900 mg par jour, puis 1200 mg par jour, pour être ramenée à 900 mg puis 600 mg à la suite de l'apparition d'une éruption fugace sur les bras.

Dans les mois qui suivent, on retrouve plusieurs fois quelques cellules B de HELLER, et en Décembre 1973 un bilan biologique est fait alors qu'il n'y a pas de signe clinique inflammatoire.

En mars 1974, au cours d'un bilan biologique systématique et alors qu'il n'existe aucun signe clinique particulier, les anticorps-A.D.N. natif (radio-immunologie) sont retrouvés à un taux de 68 °/₀ et en juin 1974 le taux est de 44 °/₀.

Il n'existe aucun signe d'inflammation articulaire et aucun signe clinique viscéral ou cutané. Le traitement par la D-Pénicillamine n'est pas interrompu.

En septembre 1974, les anticorps anti-A.D.N sont redevenus spontanément négatifs (8 °/₀) alors que les F.A.N. sont positifs douteux au 1/50.

.../...

- Anticorps antinucléaires (immunofluorescence I.F.)

T A B L E A U N° I

N°	AVANT TRAITEMENT		Durée de traitement (mois)	AU COURS DU TRAITEMENT.	
	I.F.	ANTI-A.D.N.		I.F.	ANTI-A.D.N.
1	0		57	0	12
2	0	11	3	0	11
3	0		3	0	12
4	0	12	8	0	14
5	0	5	7	0	14
6	0		6	1/10	11
7	0		3	1/10	14
8	0	11	4	1/10	13
9	0	11	25	1/10	12
10	0	10	6	1/50	13
11	0	11	24	1/50	14
12	0	11	6	1/50	12
13	0	11	28	1/100	15
14	0		48	1/500	14
15	0		8	1/500	13
16	1/1	13	46	1/100	16
17	1/1	13	41	0	16
18	1/10	11	24	0	14
19	1/10	12	28	0	5
20	1/10		24	0	10
21	1/10		48	0	13
22	1/10		30	1/100	15
23	1/100	11	6	1/50	11
24	1/500		16	1/50	18
25	1/500		5	1/1000	14

Evolution comparée des facteurs antinucléaires et des anticorps anti-A.D.N. (25 cas) en cours de traitement par la D-Pénicillamine.

- ANTICORPS ANTI-A.D.N. (méthode radio-immunologique)

TABLEAU N° II

N°	Durée du traitement	ANTI-A.D.N.
26	19	17
27	8	18
28	8	11
29	21	13
30	9	15
31	6	15
32	4	11
33	14	15
34	17	66
35	7	12

Anticorps anti-A.D.N. en cours de traitement par D-Pénicillamine (10 cas).

V - COMMENTAIRES

Sur trente cinq cas, un seul se positive de façon transitoire et spontanément résolutive, tous les autres cas restant négatifs alors que les malades atteints de lupus induits sont porteurs d'anticorps anti-A.D.N.

Ces résultats sont comparables à ceux de WINFIELD qui ne retrouve des anticorps anti-A.D.N. que chez les malades porteurs de signes cliniques de lupus. Les anticorps antinucléaires très souvent présents au départ augmentent dans un grand nombre de cas.

Le dosage des anticorps anti-A.D.N. est d'un grand intérêt pour la conduite du traitement de la polyarthrite par la pénicillamine.

Avant mise en route du traitement, l'existence d'anticorps anti-A.D.N. permet d'éliminer certains lupus à forme articulaire. La pénicillamine pouvant induire des lupus érythémateux, (CROUZET 1974) est aussi susceptible d'aggraver un lupus latent comme notre 3ème observation en donne l'exemple.

Aussi, bien que la pénicillamine soit utilisée dans une maladie aussi proche du lupus que l'hépatite chronique active (LANGE 1971) sans qu'il n'ait été signalé de lupus induit dans cette indication, il nous apparaît préférable de ne pas courir le risque de traiter une maladie lupique par la Pénicillamine.

Il faut savoir cependant que la recherche d'anticorps anti-A.D.N. peut pêcher par défaut puisque les lupus peu évolutifs, et c'est vraisemblablement le cas de certains lupus à manifestations articulaires isolées, n'ont pas d'anticorps anti-A.D.N.

.../...

Au cours du traitement, nous avons vu que les anticorps antinucléaires (immunofluorescence) parfois déjà présents au départ atteignent une fréquence de 50 °/₀ et souvent à des taux notables. Pas plus qu'ils ne permettaient avant traitement une distinction sûre entre polyarthrite et lupus, ils ne peuvent permettre ici d'établir de façon certaine un diagnostic de lupus iatrogène.

Par contre, les anticorps anti-A.D.N absents au départ le restent en règle en cours de traitement mais peuvent être observés chez les malades ayant des symptômes cliniques de lupus induits.

On peut donc proposer de rechercher les anticorps anti-A.D.N. :

- Avant le début du traitement afin d'éliminer certains lupus à manifestations articulaires et se présentant comme une polyarthrite. La pénicillamine réputée inductrice de lupus ne leur sera pas administrée.
- En cours de traitement de façon régulière. Nous avons vu que leur apparition peut précéder l'apparition d'un syndrome lupoïde (comme dans l'observation n° 2) mais qu'elle peut être transitoire et spontanément résolutive. Dans un cas semblable, il faut surveiller de près le malade mais il n'est peut être pas nécessaire d'interrompre le traitement sur la seule apparition de cette anomalie biologique.
- Devant l'apparition de certains incidents en cours de traitement. C'est le cas de poussées d'inflammation articulaire que CAMUS (1970 - 1971 - 1972) a déjà signalé, qui sont le plus souvent résolutives, mais qui peuvent aussi annoncer l'apparition d'un lupus comme dans notre observation n° 1. C'est le cas également

.../...

des protéinuries qui peuvent être lupiques ou toxiques.

C'est le cas aussi des éruptions cutanées. Devant de tels signes, il pourra être utile de pratiquer le dosage des anticorps anti-D.N., leur présence signant de façon quasi certaine le lupus iatrogène, imposant ainsi l'arrêt du traitement ; leur absence, au contraire, étant un argument contre ce diagnostic.

.../...

VI - CONCLUSIONS

Deux observations personnelles de lupus induit par la D-Pénicillamine au cours de la polyarthrite rhumatoïde et une observation de lupus révélé par ce traitement sont rapportées. Dans les trois cas, des anticorps anti-A.D.N. natif ont été retrouvés au moment de la poussée clinique. Dans l'observation de lupus révélé, ils étaient déjà présents au début du traitement et le restent après.

La revue de la littérature rappelle que les anticorps anti-A.D.N. natif sont très fréquents dans le lupus et exceptionnels dans la polyarthrite rhumatoïde, donc d'une valeur diagnostique beaucoup plus grande que les facteurs antinucléaires décelés par immunofluorescence. D'autre part, plusieurs auteurs ont retrouvé, comme nous-mêmes, des anticorps anti-A.D.N. natif au cours du lupus induit.

A propos de ces trois observations, une recherche systématique d'anticorps anti-A.D.N. natif a été faite par la méthode radio-immunologique de FARR au cours de traitements de la polyarthrite rhumatoïde par la D.Pénicillamine. Sur 35 malades étudiés, indemnes de tout signe clinique de lupus iatrogène, un seul a eu de façon transitoire et spontanément réversible une élévation significative des anticorps anti-A.D.N. natif.

La recherche d'anticorps anti-A.D.N. natif présente donc un intérêt pratique pour la conduite du traitement de la polyarthrite rhumatoïde par la D-Pénicillamine :

.../...

- avant le début du traitement, elle permet de reconnaître certains lupus à manifestations articulaires isolées. La pénicillamine réputée inductrice de lupus ne leur sera pas administrée,

- au cours du traitement, la recherche régulière des anticorps anti-A.D.N. natif reste habituellement négative. Positive, elle peut précéder les symptômes d'un lupus iatrogène mais ne semble pas devoir seule faire interrompre le traitement,

- devant l'apparition de certains incidents fréquents au cours du traitement (poussée articulaire, éruption cutanée, protéinurie) elle est un élément important pour éliminer l'éventualité, rare, d'un lupus iatrogène.

*

* *

B I B L I O G R A P H I E

- BOUDIN G. et PEPIN B. : Accidents rénaux dans deux cas de maladie de Wilson traités par la Pénicillamine. Bull.Soc.Méd.Hôp. Paris, 1965, 116, 833-842.

- BOUDIN G., PEPIN B. et HAGUENEAU M. : Notre expérience de la maladie de Wilson. A propos de 28 cas. IIIe symposium international sur la maladie de Wilson, Paris, 1973.

- CAILLE B., HARPEY J.P., LEJEUNE C., SUDRE Y. et TURPIN R. : Syndrome lupique induit par la D-Pénicillamine au cours d'une maladie de Wilson. Etude clinique d'une observation. Ann. Méd. Interne, 1971, 122, 255-260.

- CAMUS J.P. : Effets secondaires du traitement de la polyarthrite rhumatoïde par la pénicillamine. Méd. Hyg., 1970, 944, 1982-1983.

- CAMUS J.P., BENICHOU C., GUILLIEN P., CROUZET J. et LIEVRE J.A. Traitement de la polyarthrite commune par la D-Pénicillamine. Rev. Rhum., 1971, 38, 809 - 820.

- CAMUS J.P. : Traitement de la polyarthrite rhumatôïde par la D-Pénicillamine. Entretiens de BICHAT (Thérapeutique), 1972, pp. 312-314.

- CAMUS J.P., CROUZET J., GUILLIEN P., BENICHOU C. et LIEVRE J.A. : Cent cas de polyarthrite rhumatoïde commune traités par la D-Pénicillamine. Ann. Méd. Interne, 1974, 125, 9-28.

- CANNAT A. et SELIGMAN M. : Les anticorps antinucléaires décelés par immunofluorescence et par d'autres méthodes immunologiques. Sem., Hôp., Paris, 1965, 41, 1090-1098.

- CANNAT A. : Anticorps antinucléaires et syndromes lupiques au cours des traitements par l'isoniazide. Bull. Mém., Soc. Méd. Passy, 1970, 36, 45-59.

- CANNAT A. : Le diagnostic biologique du lupus érythémateux disséminé et sa physiopathologie. Vie médicale, 1973, 2, 2759-2769.

- CARR R.I., KOFFLER D., AGNELLOV, and KUNKEL H.G. : Studie on DNA antibodies using DNA labelled with actinomycin-D (3 H) or dimethyl - (3 H) sulfate. Clin. exp. immunol., 1969, 4, 527-536.

.../...

- CONDEMI J.J., MOORE-JONES D., VAUGHAN J.H. and PERRY H.M. : Antinuclear antibodies following hydralazine toxicity. N.E.J.M., 1967, 276, 486-491.

- CROUZET J., GUILLIEN P., BOULLENGER Cl., CAMUS J.P. et LIEVRE J.A. : Etude de certains paramètres de l'immunité cellulaire et humorale au cours du traitement de la polyarthrite rhumatoïde par la Pénicillamine.
Rev., Rhum., 1972, 39, 601-607.

- CROUZET J., CAMUS J.P., LECA P., GUILLIEN P., et LIEVRE J.A. : Lupus induit par la D-Pénicillamine. Deux observations et étude immunologique systématique au cours de ce traitement.
Ann. Méd. interne, 1974, 125, 71-79.

- DORFMANN H., KAHN M.F. et SEZE S. de : Les lupus iatrogènes ; état actuel de la question. I) étude clinique et principaux produits incriminés.
Nouv. Presse Méd., 1972, 1, 2907-2912.

- DUBOIS E.L. : Procainamide induction of a systemic lupus erythematosus like syndrome. Presentation of six cases, review of the literature and analysis and followup of reported cases.
Medicine, 1969, 48, 217-228.

- HAHN B.H., SHARP G.C., IRVIN W.S., KANTOR O.S., GARDER C.A. BAGBY M.K., FERRY H.M. and OSTERLAND C.K. : Immune response to hydralazine and nuclear antigens in hydralazine induced lupus erythematosus.
Ann. Int. Med. 1972, 76, 365-374.

- HAHN B.H., BAGBY M.K. and OSTERLAND C.K. : Disparity between humoral and cellular immune reponses to D.N.A. acid in systemic lupus érythematosus.
Am. J. Med.Sci., 1973, 266, 193 -201.

- HAMARD M., CANNAT A. et SELIGMANN M. : La recherche d'anticorps antinucléaires par immmunofluorescence.
Rev. Franc. Etud. Clin. Biol., 1964, 9, 716-728.

- HASSELBACHER P., CARVILE and LEROY E. : Serum D.N.A. binding arthrity in healthy suspects and in rhumatic disease. Arth. Rhum., 1974, 17, 63-71.

- HAYSLETT J.P., BENSCH K.G., KASHGARIAN M. and ROSENBERG L.E. : Focal glomerulonephritis due to penicillamine.
Lab. Invest. 1968, 19, 376-381.

- HUGHES G.R.V. : Signifiance of anti-D.N.A. antibodies in systemic lupus erythematosus. Lancet, 1971, 2, 861-863.

- HUGHES G.R.V. : Measurement of D.N.A. antibodies. A 3-year clinical SURVEY.
Ann. Rhum. Dis., 1974, 33, 402-403.

.../...

- KAHN M.F., DRYLL A., SEZE S.de : Notre expérience de la recherche des anticorps antinucléaires et anti-constituants du noyau en rhumatologie. Journal belge de rhumatologie et de médecine physique, 1967, 22, 217-219.

- KAHN M.F., PELTIER A.P., HAIM T., MARCHETEAU M. et SEZE S. de : Anticorps anti-A.D.N. Bilan d'une nouvelle méthode de détection. Rev. Rhum., 1973, 40, 393-398.

- KREDICH N.M., SKYLER J.S. and FOOTEL J. : Antibodies to native D.N.A. in systemic lupus erythematosus. Arch. int. Med., 1973, 131, 639-644.

- LABROUSSE C. : Arthrite lupique et poluarthrite et cellules L.E. - In coste, Progrès en rhumatologie, MASSON édit. 1969.

- LANGE L., SCHUMACHER, WITSCHER H.P. and GUMMERSBACH : Die therapie der chronisch aggressiven Hepatitis mit D-Penicillamin. Méd. Welt., 1971, 47, 1880,1881.

- PELTIER A.P. : Pathogénie et immunologie de la polyarthrite rhumatoïde. In coste, Progrès en rhumatologie, MASSON édit. 1969.

- PELTIER A.P. : Les facteurs antinucléaires, signification clinique et immunopathologique. Nouv. Presse Méd., 1970, 45, 1969-1974.

- PELTIER A.P., HUGHES G.R.V., KAHN M.F. et HAIM T. : Détection des anticorps anti-A.D.N. du sérum par la méthode raio-immunologique de FARR. Nouv. Presse Méd., 1974, 3, 649-653.

- PINCUS T., SCHUR P.H., ROSE J.A., DECKER J.L. and TALAL N. : Measurement of serum D.N.A. binding acticity in systemic lupus erythematosus. New England Journal of Medecine, 1969, 281, 701-705.

- ROCHMIS P.G., PALEFSKY H., BECKER M., ROTH H. and ZVAIFLER N.J. : Native D.N.A. binding in rhumatoïd arthritis. Ann. rheum. Dis., 1974, 33, 357-360.

- WOLD R.T., YOUNG F.E., TAN E. and FARR R.S. : Desoxyribonucleic and antibody : a method to detect its primary interaction with desoxyribonucleic acid. Sciences, 1968, 161, 806.

- WOLD R.T. : Antibodies against desoxyribonucleic acid (D.N.A.) in the sera of some rheumatoïd arthritis (R.A.) patient. Arth. Rheum., 1969, 12, 705.

-=-=-=-=-